

令和 4 年 5 月 20 日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K16664

研究課題名(和文)高用量抗精神病薬によるグリア損傷および電気けいれん療法によるその修復

研究課題名(英文)Neuronal damage in antipsychotics-induced dopamine-supersensitivity-state rats: the alteration of astroglial processing and heat-shock protein HSP-70 in the striatum and hippocampus

研究代表者

小田 靖典(Oda, Yasunori)

千葉大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：50770583

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文): 統合失調症の治療には主に抗精神病薬が用いられるが、一方で様々な副作用も認められる。なかでもドパミン過感受性精神病は治療抵抗性につながる重篤な副作用と考えられる。

今回我々はドパミン過感受性状態のモデルラットを作成し、抗精神病薬が各脳部位の神経細胞に与える影響、また神経細胞を保護しているグリア細胞に与える影響を調べた。その結果、ドパミン過感受性状態では過感受性を形成していないラットと比較して、線条体および海馬のCA3領域に神経損傷を来していることが判明した。これらがドパミン過感受性精神病の主症状の一つである遅発性ジスキネジアの形成に関与していることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ドパミン過感受性精神病は臨床家が治療に難渋している重篤な副作用の一つであり、その発症機序を知ることは適切な治療を考える上で非常に大切である。

ドパミン過感受性精神病の主症状の一つに遅発性ジスキネジアがあるが、遅発性ジスキネジアは統合失調症の患者さんに限らず、臨床で広く出会う治療抵抗性の副作用である。今回の我々の研究で遅発性ジスキネジアの解明に一步近づいたと考えられる。また、今回の研究成果をもとに、今後は電気けいれん療法がこれらの神経損傷に与える影響を調べていく予定である。

研究成果の概要(英文): The excessive blockade of dopamine D2 receptors (DRD2s) with long-term antipsychotic treatment is known to induce a dopamine supersensitivity state (DSS). We investigated whether antipsychotic-induced neuronal damage plays a role in the development of DSS. Haloperidol (HAL; 0.75 mg/kg/day for 14 days) or vehicle was administered to rats. Haloperidol-treated rats were divided into groups of DSS rats and non-DSS rats based on their voluntary locomotion data. We then determined the tissue levels of glutamate transporter-1 (GLT-1)/glutamine synthetase (GS) and heat shock protein-70 (HSP-70) in the rats' brain regions. The levels of HSP-70 in the striatum and CA-3 region of the DSS rats were significantly higher than those of the control and non-DSS rats. These results suggest that the DSS rats experienced striatal neuronal damage and indicate that a HAL-induced upregulation of HSP-70 and the GLT-1/GS system in the CA3 may be involved in the development of DSS.

研究分野：精神医学

キーワード：ドパミン過感受性精神病 遅発性ジスキネジア 神経損傷 抗精神病薬

1. 研究開始当初の背景

治療抵抗性統合失調症 (TRS)の中には、ドパミン過感受性精神病(DSP)と呼ばれる病態像をもつ患者が存在し、些細なストレスによる増悪や減薬・怠薬後の急速な再燃、抗精神病薬への耐性等の徴候が特徴的とされる。その機序としては、抗精神病薬によるドパミン D2 受容体 (DRD2)過剰遮断が DRD2 の代償性増加を誘発することが原因の一つと推測されており、抗精神病薬の過剰投与は寧ろ治療抵抗性形成につながると考えられている。

近年になり統合失調症の死後脳研究でミクログリアの活性化やオリゴデンドログリアの減少などグリアの変異が数多く指摘されており、グリアへの関心が高まっている(Kahn 2014, Hof et al. 2003)。しかしながら、基礎研究では抗精神病薬単独でグリアの発現に影響するとの報告が数多くなされており、これら死後脳の変異が疾病によるものなのか抗精神病薬長期内服による副次的な変化なのかは依然として不明である。

2. 研究の目的

本研究課題は、先行研究から臨床的至適用量と過剰遮断を引き起こす高用量では、抗精神病薬がグリアに与える影響は異なるのではないかと推測し、それを検証することを主眼とする。

3. 研究の方法

定型、非定型抗精神病薬(それぞれ至適用量または高用量)がグリアに与える影響を調べる。

【方法】

1)定型抗精神病薬ハロペリドール (HAL) 高用量を浸透圧ミニポンプを用いて 14 日間持続投与し、15 日目に高用量を投与されたラットでは自発運動量を測定し、階層クラスター分析により高用量群を DSP 群と non-DSP 群に振り分ける。 2)HAL および非定型抗精神病薬オランザピン (OLZ) をそれぞれ至適用量 (HAL: 0.25mg/kg/day, OLZ: 7.5mg/kg/day)または高用量 (HAL: 0.75mg/kg/day, OLZ: 22mg/kg/day)で浸透圧ミニポンプを用いて 14 日間または 28 日間持続投与し、その後、脳を摘出し至適用量の HAL、OLZ、高用量 HAL (DSP 群または nonDSP 群)、高用量 OLZ (DSP 群または nonDSP 群)、溶媒 (VEH) 群に対して以下の各実験を行う。

神経毒性の指標として NMDAR2B、HSP70 をウェスタンブロット法により測定する。

アストログリアで調節されているグルタミン酸系シグナルを高性能液体クロマトグラフィー法 (HPLC) により測定する。更に海馬アストロサイト中のグルタミン酸トランスポーター-1 (GLT-1)およびグルタミン合成酵素 (GS)をウェスタンブロット法により測定する。

4. 研究成果

1) DSS および non-DSS ラットでの HSP-70, GLT-1, GS の変化

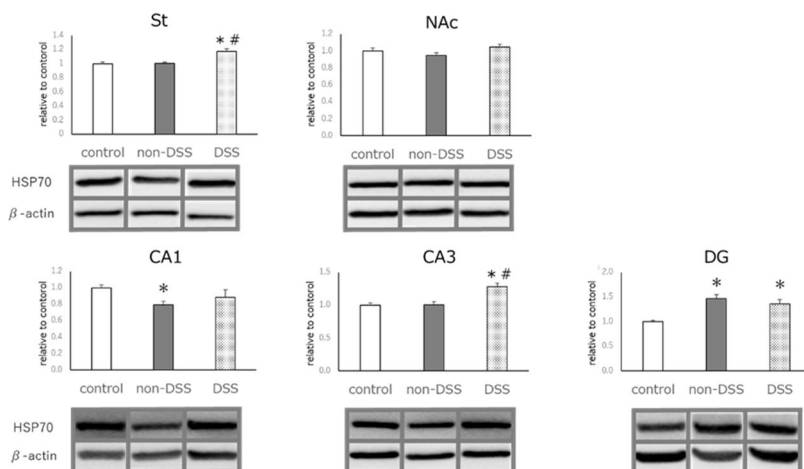
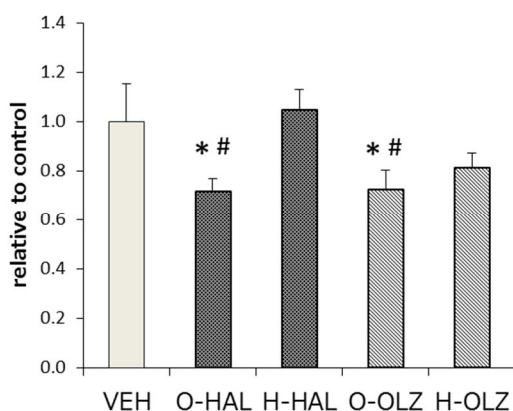


図 1 抗精神病薬による神経損傷

DSS 状態では線条体、海馬 CA3 および DG で神経損傷を来している。

2) CA-1 HSP70



DG HSP70

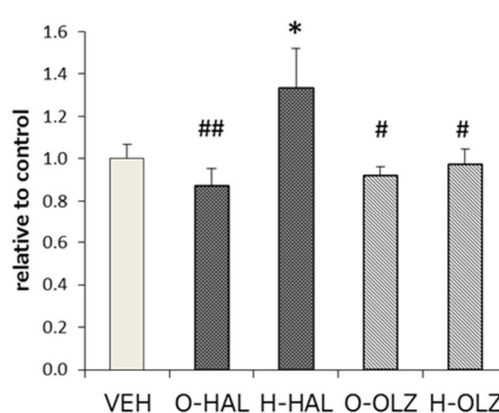


図2 HAL、OLZ が海馬に与える影響

至適用量の抗精神病薬は海馬領域への神経保護作用を認めるが、高用量の HAL では寧ろ神経毒性を持つ。

ドパミン過感受性状態では過感受性を形成していないラットと比較して、線条体および海馬の CA3 領域に神経損傷を来していることが判明した。これらがドパミン過感受性精神病の主症状の一つである遅発性ジスキネジアの形成に関与していることが示唆された。更に、高用量の抗精神病薬はオランザピンのように神経保護作用の強い薬剤であってもその保護作用を失い、ハロペリドールでは高用量になると神経へ毒性をもつことが判明した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kimura Makoto, Oda Yasunori, Hirose Yuki, Kimura Hiroshi, Yoshino Kouhei, Niitsu Tomihisa, Kanahara Nobuhisa, Shirayama Yukihiko, Hashimoto Kenji, Iyo Masaomi	4. 巻 211
2. 論文標題 Upregulation of heat-shock protein HSP-70 and glutamate transporter-1/glutamine synthetase in the striatum and hippocampus in haloperidol-induced dopamine-supersensitivity-state rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharmacology Biochemistry and Behavior	6. 最初と最後の頁 173288 ~ 173288
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.pbb.2021.173288	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------